

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001572

International filing date: 03 February 2005 (03.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-197414  
Filing date: 07 June 2004 (07.06.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 24 March 2005 (24.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP2005/001572

03. 2. 2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 4 年    6 月    7 日  
Date of Application:

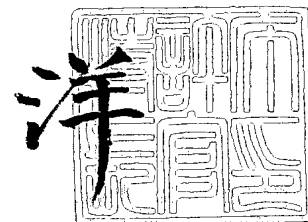
出 願 番 号            特 願 2 0 0 4 - 1 9 7 4 1 4  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 4 - 1 9 7 4 1 4 ]

出      願      人            株式会社カネボウ化粧品  
Applicant(s):

2 0 0 5 年    3 月 1 0 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証番号    出証特 2 0 0 5 - 3 0 2 0 5 4 8

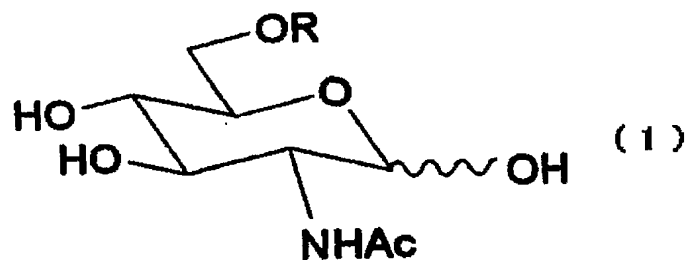
【書類名】 特許願  
【整理番号】 CLP16-105  
【提出日】 平成16年 6月 7日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 7/00  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県小田原市寿町 5 丁目 3 番 2 8 号 株式会社カネボウ化粧品 化粧品研究所内  
    【氏名】 三浦 恭子  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県小田原市寿町 5 丁目 3 番 2 8 号 株式会社カネボウ化粧品 化粧品研究所内  
    【氏名】 原武 昭憲  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県小田原市寿町 5 丁目 3 番 2 8 号 株式会社カネボウ化粧品 化粧品研究所内  
    【氏名】 酒井 進吾  
【特許出願人】  
    【識別番号】 504180206  
    【住所又は居所】 東京都港区海岸 3 丁目 2 0 番 2 0 号  
    【氏名又は名称】 株式会社カネボウ化粧品  
    【代表者】 知識 賢治  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

下記一般式 (1) で表される N-アセチルグルコサミン有機酸エステルを配合することを特徴とするシワ改善剤。

## 【化 1】



(但し、R は炭素数 2 ～ 18 の直鎖状又は分岐鎖状のアシル基である。また 1 位の立体構造は  $\alpha$  又は  $\beta$  のどちらであっても良い。)

## 【書類名】明細書

## 【発明の名称】シワ改善剤

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、老化に伴い、特に露光部位に発生するシワの改善効果に優れ、皮膚を皮膚科学的及び美容的に健やかな状態に保つ効果を有するN-アセチルグルコサミン有機酸エステルを含有するシワ改善剤に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

ヒトをはじめとするすべての生物の臓器は、誕生して成長した後、加齢と共に徐々に衰え、やがて機能停止し、機能停止した部分がある一定以上になると死に至る。その機能が徐々に衰えていく状態を老化と呼んでいる。皮膚は、周りの環境から直接影響を受けており、生体内部の環境を維持する重要な機能を持っているため全てが機能停止に至ることはあまりないが、シワ、シミ、くすみ、タルミなど老化徴候が顕在化しやすい臓器であり、日光に暴露される露光部位では特に顕著である。

## 【0003】

皮膚の老化が進行すると、酸化ストレスなどの刺激に対する防御が弱まり、皮膚内部環境を乱す原因となり、さらに老化を進める。特に、露光部位では紫外線など強い酸化ストレスに常に曝されていることから、老化の進行が顕著である。このような皮膚の変化を光老化と呼んでおり、そのような皮膚では、例えば、真皮中の大部分を占める構成成分であるコラーゲンが減少するなど、様々な変化が起こり、その結果、皮膚表面でシワが深く大きくなるなど美容上も好ましくない状態となる。

## 【0004】

光老化が進行した結果生じるシワに対して改善効果を有する物質として、米国ではレチノイン酸が処方箋薬として用いられているが、副作用が強く安全性にも問題があるため、我が国では承認に至っていない（非特許文献1参照）。したがって、安全性が高く十分な効果を有するシワ改善物質の開発が望まれている。

## 【0005】

【非特許文献1】「FRAGRANCE JOURNAL」、1998年4月15日発行、第26巻、第4号、p. 75-77

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0006】

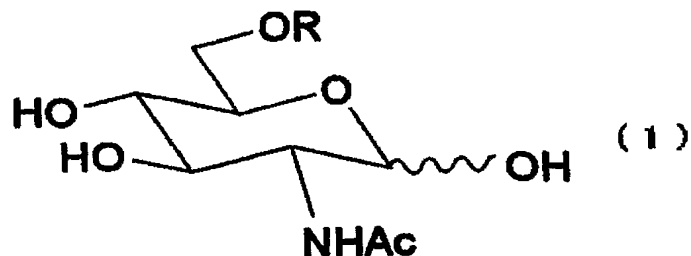
そこで本発明の目的は、老化により、特に露光部位で顕著に顕在化するシワの改善効果に優れ、美容的にも健やかな皮膚に保つ効果に優れたシワ改善剤を提供することにある。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0007】

本発明者は、上記事情を鑑み、鋭意研究を行った結果、次のシワ改善剤が老化により、特に露光部位で顕著に出現するシワを改善し、美容的にも皮膚を健やかに保つ効果及び安全性に優れることを確認して本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、下記一般式(1)で表されるN-アセチルグルコサミン有機酸エステルを配合することを特徴とするシワ改善剤にある。

【化2】



(但し、Rは炭素数2～18の直鎖状又は分岐鎖状のアシル基である。また1位の立体構造は $\alpha$ 又は $\beta$ のどちらであっても良い。)

## 【発明の効果】

## 【0008】

本発明は、加齢に伴い特に露光部位に発生するシワの改善効果に優れ、皮膚を皮膚科学的及び美容的に健やかな状態に保つシワ改善剤を提供することができる。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0009】

以下、本発明の実施の形態を詳述する。

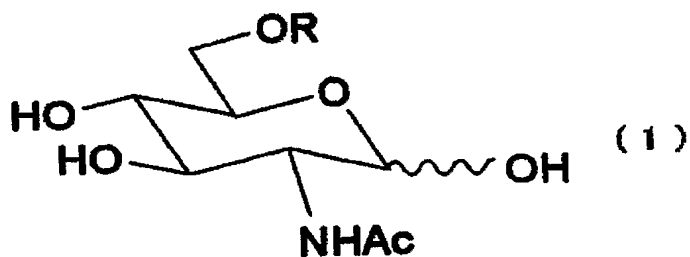
## 【0010】

N-アセチルグルコサミンは、カニ、エビなどの甲殻類の外皮を形成するキチン質に多量に含まれているアミノ糖の1種である。本発明で用いられるN-アセチルグルコサミン有機酸エステルは、これを定法によって有機酸を用いてエステル化することにより得ることができる。

## 【0011】

本発明に用いられるN-アセチルグルコサミン有機酸エステルは、下記一般式(1)で表される。

【化3】

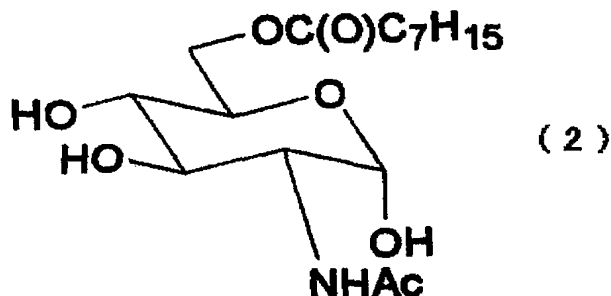


一般式(1)中、Rは炭素数2～18の直鎖状又は分岐鎖状のアシル基であり、好ましくは8～12であり、飽和であっても不飽和であっても良い。また1位の立体構造は $\alpha$ 又は $\beta$ のどちらであっても良い。

## 【0012】

また具体的には下記一般式(2)で表されるものを挙げるることができる。

## 【化 4】



## 【0013】

本発明におけるN-アセチルグルコサミン有機酸エステルの配合量は、シワ改善剤の総量を基準として、0.001～10.0質量%（以下、単に%と記する）が好ましい。この下限未満の配合量では、本発明の目的とする効果が十分でなく、一方、上限を超えてもその増加分に見合った効果の向上がなく好ましくない。

## 【0014】

本発明のシワ改善剤は、皮膚化粧料や外用剤として医薬品や入浴剤等に適用でき、剤型的には例えばローション類、乳液類、クリーム類、パック類等とすることができる。

尚、本発明のシワ改善剤には上記の他に色素、香料、防腐剤、界面活性剤、顔料、抗酸化剤等を本発明の目的を達成する範囲内で適宜配合することができる。

## 【実施例】

## 【0015】

以下、実施例及び比較例に基づいて本発明を詳説する。

## 【0016】

## 製造例 1

2-アセトアミド-2-デオキシ-6-O-オクタノイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース（化合物1）の製造方法：

N-アセチルグルコサミン0.5gにピリジン5mL、N,N-ジメチルホルムアミド5mLを加え、攪拌しながら70℃に加熱し、n-オクタノイルクロリド0.46mLを滴下して4時間反応させた。反応終了後、酢酸エチルで抽出、2mol/L塩酸で洗浄後、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、次いで減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：メタノール＝15：1）を用いて精製し、2-アセトアミド-2-デオキシ-6-O-オクタノイル- $\alpha$ -D-グルコピラノースを白色結晶として170mg得た。

## 【0017】

2-アセトアミド-2-デオキシ-6-O-オクタノイル- $\alpha$ -D-グルコピラノースの<sup>1</sup>H-NMR測定結果を示す。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.92 (t, 3H, J=6.8Hz), 1.33 (s, 10H), 1.55-1.60 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 2.34 (t, 2H), 3.15-3.20 (m, 1H), 3.55-3.60 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.85-3.90 (m, 1H), 4.08 (dd, 1H, J=6.0, 11.6Hz), 4.35 (dd, 1H, J=2.1, 11.8Hz), 4.70 (d, 1H, J=5.4Hz), 4.96 (t, 1H, J=3.5, 4.3Hz), 5.13 (d, 1H, J=5.8Hz), 6.54 (d, 1H, J=4.7Hz), 7.61 (d, 1H, J=8.1Hz)。

## 【0018】

## 実施例 1 及び比較例 1

基剤のみ、又は化合物1を配合した試料を、光老化させた皮膚に適用したときのシワ改善効果を次の試験方法により調べた。

## 【0019】

## 1. 実験動物

試験開始時 10 週齢のヘアレスマウス 1 群 10 匹を用いた。

## 【0020】

## 2. シワ改善効果の測定

## 2-1. 光老化条件及び測定方法

光老化は、UVA と UVB を 1 日 1 回、週 5 回、8 週間照射することで誘発させた。照射量は UVA が  $20 \text{ J/cm}^2$ 、 $25 \text{ J/cm}^2$ 、 $30 \text{ J/cm}^2$ 、UVB を  $20 \text{ mJ/cm}^2$ 、 $30 \text{ mJ/cm}^2$ 、 $40 \text{ mJ/cm}^2$  と一週ごとに増量し、3 週目以降は最大量を照射した。

シワ改善効果はシワスコアと真皮コラーゲン量により評価した。シワスコアは、Bissett らの方法 (Photochem Photobiol、46:367-378、1987) に従って採点した。すなわち、シワの大きさ及び深さを肉眼で総合的に評価し、最高点を 3 点として、「大きく深いシワが確認できる」を 3、「シワが確認できる」を 2、「シワが確認できない」を 1、「正常なキメが観察される」を 0 とした。

真皮コラーゲン量の測定は、全層皮膚を採取してポリトロンホモジナイザー (KINEMATICA 社製) で破碎後、コラーゲン画分を抽出して酸加水分解後、ヒドロキシプロリン含有量をコラーゲン量としてアミノ酸分析装置 (日本分光社製) を用いて測定した。

## 【0021】

## 2-2. 試料と実験方法

50% エタノール水溶液 (基剤) に、N-アセチルグルコサミン有機酸エステル (化合物 1) を 1% 配合した試料を調製した (実施例 1)。また基剤のみの試料を比較例 1 とした。

まず、これらの試料 0.1 mL をヘアレスマウスの背部皮膚 (直径約 2.5 cm) に 1 日 1 回、1 週間に 5 回の頻度で、UV 照射開始後 5 週目から照射終了後 4 週目まで塗布した。そして、塗布終了後にシワスコアを採点し、屠殺後、皮膚を採取した。コラーゲン含有量は、 $1 \text{ cm}^2$  あたりのヒドロキシプロリン量を算出した。シワスコアとコラーゲン含有量ともに基剤塗布群を対照として比較した。

## 【0022】

## (シワスコア評価結果)

群	シワスコア値
実施例 1 (化合物 1 配合試料) 塗布群	$2.20 \pm 0.11$
比較例 1 (基剤試料) 塗布群	$2.55 \pm 0.11$

(値は、平均値 ± 標準誤差)

## 【0023】

実施例 1 は、比較例 1 と比較して有意に低いシワスコア値を示し、光老化により誘発したシワに対し、N-アセチルグルコサミン有機酸エステルが有効であることを示した。

## 【0024】



## (コラーゲン含有量測定結果)

群	コラーゲン含有量 $\mu\text{mol}/\text{cm}^2$
実施例 1 (化合物 1 配合試料) 塗布群	$7.84 \pm 0.40$
比較例 1 (基剤試料) 塗布群	$7.19 \pm 0.73$

(値は、平均値±標準誤差)

## 【0025】

実施例 1 は、比較例 1 と比較してコラーゲン含有量に増加傾向が見られ、光老化により減少する真皮コラーゲン量に対し、N-アセチルグルコサミン有機酸エステルが効果的であることを示した。

## 【0026】

本試験の結果から製造例 1 で製造した N-アセチルグルコサミン有機酸エステル (化合物 1) を含有するシワ改善剤 (実施例 1) が、比較例 1 と比較して明らかに、光老化によるシワを改善する効果を有することが分かる。

## 【0027】

実施例 2 及び比較例 2

本実施例及び比較例では、下記組成のスキンローションを下記の調製法にしたがって調製し、それを試料として次の操作によって、シワ改善効果を評価した。

5 名の目尻にシワのある健常人被検者 (女性、45~57 歳) に実施例及び比較例のスキンローションを塗布し、次に示す方法で目尻部分の皮膚 (シワ) の状態に関しアンケート調査を行った。

各試料を、左右のどちらかに決めて、朝洗顔後、及び夕方入浴後の 1 日 2 回、2 ヶ月間 (60 日) 連続で目尻のシワの部分 (各試料ごとに目尻を中心に約  $4\text{cm}^2$ 、 $2 \times 2\text{cm}$ ) に約 0.2 mL ずつ塗布してもらった。次に最終塗布終了後に左右の目尻部分の皮膚 (シワ) の状態に関しアンケートに答えてもらった。

## 【0028】

スキンローションの組成

原料成分	配合量 (%)
A 成分	
オリーブ油	10.0
ミリスチン酸イソプロピル	1.0
モノラウリン酸	
ポリオキシエチレン (20) ソルビタン	0.5
プロピレングリコール	1.0
グリセリン	2.0
B 成分	
メチルパラベン	0.1
エタノール	7.0
精製水	総量を 100 とする残量
C 成分	
化合物 1	1.0 (実施例 2) または 0 (比較例 2)

## 【0029】

調製法

C 成分の N-アセチルグルコサミン有機酸エステル (化合物 1) を B 成分に添加して均

一に溶解した後、A成分を添加して混合攪拌分散し、次いで容器に充填する。使用時には内容物を均一に振盪分散して使用する。

#### 【0030】

アンケート結果をもとに、皮膚（シワ）の状態に関する各項目において、比較例2より実施例3のスキンローションの方が有効であると回答した人数を以下に示す。

#### 【0031】

項目	人数（名）
シワが目立たなくなった	5

皮膚が柔らかくなった	5
皮膚にハリがでた	5
皮膚につやがでた	3
皮膚があかるくなった	3

#### 【0032】

本試験結果から実施例2のスキンローションは、比較例2と比較して明らかにシワを改善しており、さらに、光老化により悪化する柔軟性や皮膚のハリまでもが改善されたことが分かる。また、本発明のスキンローションによる刺激や痒み等の皮膚の異常は認められなかった。

#### 【0033】

##### 実施例3

下記組成のスキンクリームを下記の調製法にしたがって調製し、事前アンケートで目尻のシワを肌悩みとして挙げた20名の健康人（女性、48～57歳）に1週間以上使用してもらいアンケート調査を行った。

#### 【0034】

##### スキンクリームの組成

原料成分	配合量（％）
A成分	
密ロウ	2.0
ステアリン酸	5.0
ステアリルアルコール	5.0
還元ラノリン	2.0
スクワレン	20.0
モノステアレートソルビタン	3.0
モノステアレート	
ポリオキシエチレン（20）ソルビタン	3.0
プロピレングリコール	5.0
B成分	
メチルパラベン	0.2
精製水	総量を100とする残量
C成分	
化合物1	1.0

#### 【0035】

##### 調製法

C成分のN-アセチルグルコサミン有機酸エステル（化合物1）をB成分に添加して、A、B成分を各々80℃に加熱溶解した後、混合して攪拌しつつ、30℃まで冷却してスキンクリームを調製した。

## 【0036】

実施例3のスキンクリームを使用してもらいアンケート調査を実施した。その結果を以下に示した。尚、結果は、シワの状態に関して下記項目のアンケート調査を行い、各項目ごとに使用前と比較して使用後にそう思うと回答した人数を示した。

## 【0037】

項目	人数 (名)
シワが目立たなくなった	18
シワの大きさが減少した	18
シワの数が減少した	6
シワが増えた	0

## 【0038】

本試験結果から実施例3のスキンクリームは、使用前と比較してシワが目立たなくなったと実感しているヒトがほぼ全員で、その要因としてシワの数よりもシワの大きさを軽減することで、光老化によるシワを改善したことが分かる。また、本発明のスキンクリームによる刺激や痒み等の皮膚の異常は認められなかった。

## 【産業上の利用可能性】

## 【0039】

皮膚化粧料や外用剤として医薬品や入浴剤等に適用でき、剤型的には例えばローション類、乳液類、クリーム類、パック類等とすることができ、皮膚の美容の面から非常に有用である。

【書類名】 要約書

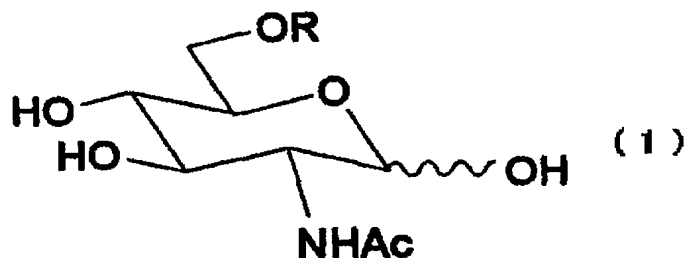
【要約】

【目的】 光老化により出現するシワの改善効果に優れたシワ改善剤を提供する。

【構成】

下記一般式（１）で表される N-アセチルグルコサミン有機酸エステルを配合することを特徴とするシワ改善剤。

【化１】



（但し、Rは炭素数2～18の直鎖状又は分岐鎖状のアシル基である。また1位の立体構造は $\alpha$ 又は $\beta$ のどちらであっても良い。）

【選択図】 なし

特願 2 0 0 4 - 1 9 7 4 1 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 5 0 4 1 8 0 2 0 6 ]

1. 変更年月日 2 0 0 4 年 5 月 1 0 日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 東京都港区海岸 3 丁目 2 0 番 2 0 号  
氏 名 株式会社カネボウ化粧品
2. 変更年月日 2 0 0 4 年 1 0 月 1 2 日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 東京都港区虎ノ門 5 丁目 1 1 番 2 号  
氏 名 株式会社カネボウ化粧品
3. 変更年月日 2 0 0 4 年 1 0 月 2 2 日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 東京都港区海岸 3 丁目 2 0 番 2 0 号  
氏 名 株式会社カネボウ化粧品
4. 変更年月日 2 0 0 4 年 1 2 月 2 8 日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 東京都港区虎ノ門 5 丁目 1 1 番 2 号  
氏 名 株式会社カネボウ化粧品